



## COX-2阻害薬と化学予防

金沢大学 消化器・乳腺・移植再生外科 藤村 隆

### 1. シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) との出会い

私が COX-2の研究に関わるようになったのは、1998年に米国 MD Anderson Cancer Center (MDACC) に留学した時でした。与えられたテーマの1つが、特異的 COX-2阻害薬の1つ celecoxib (CLX) が家族性大腸ポリポシス (familial adenomatous polyposis, FAP) 患者のポリープ発生を抑制できるか否か? というものであり、そこから COX-2やその阻害薬について勉強することになりました。それまでも本来消炎鎮痛薬である非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) が FAP 患者のポリープの発生を抑制することは知られていたのですが、消化性潰瘍や腎障害などの副作用のため、長期間の投与を続けることができないことが問題となっていました。そこで、胃粘膜や腎で発現し恒常的機能を維持している COX-1を抑制せず、ポリープや癌の進展に関与している COX-2のみを抑制する選択的 COX-2阻害薬に期待が寄せられるようになりました。

CLXによる FAP 患者のポリープ抑制効果に関する本研究は、MDACC とロンドンの St Marks 病院が参加して、randomized control trial (RCT) として施行されました。具体的には、FAP 患者を CLX 高用量群 (800mg)、低用量群 (200mg)、placebo 群の3群に分けて、それぞれ薬剤を6ヵ月間投与した後に、大腸および十二指腸のポリープの数と量の変化を placebo 投与群と比較するものでした。結果は、大腸・十二指腸のポリープともに、高用量群は placebo 群に比べて有意にポリープの数や量を減少させることが示され、大腸ポリープに関しては2000年に<sup>1)</sup>、十二指腸ポリープに関しては2002年に<sup>2)</sup>、

その化学予防効果が報告されました。

CLX は今では日本でも COX-2阻害薬として流通していますが、MDACC で FAP 患者のポリープ抑制効果に関する研究に参加させていただいたのは、貴重な体験でした。特に CLX の化学予防効果が発表された直後に、FDA が FAP 患者への予防薬としての投与を承認したことには驚きました。これは NCI が研究計画段階から介入し監査することにより国家がこの RCT の信頼度を担保していたためと考えられますが、臨床医にとって、多くの患者を集めて大規模臨床試験を行うあるいは参加するというのが、1つの重要な研究手段になるということを知られました。MDACC は「Making Cancer History」というキャッチフレーズの下に、数多くの大規模臨床試験を行っていましたが、まさに自ら新しい治療方法を開発していこうという強い目的意識を実感しながら、約1年半の米国留学を終えました。

### 2. COX-2と実験

2000年に帰国した後は、COX-2阻害薬を用いた発癌抑制の研究に取り組み始めました。私たちの教室では以前から、ラットに十二指腸胃逆流モデルまたは十二指腸食道逆流モデルを作製することにより、発癌剤を用いることなく胃癌もしくは食道癌を発生させることを報告しておりました<sup>3,4)</sup>。そこでこれらのモデルを使用して、COX-2阻害薬の化学予防の実験を計画いたしました。

#### Barrett 食道腺癌

欧米においては特に白人男性を中心に食道腺癌が急速に増加してきており、食の欧米化が進むわが国

でも今後増加することが危惧されています。胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease, GERD) から食道腺癌までの過程は、まず炎症により上皮の過形成が起こり、これが持続することにより円柱上皮化生、いわゆる Barrett 上皮 (Barrett's epithelium, BE) が発生し、その後、異形成を経て腺癌に至ると考えられています。多くの論文において、ヒトの BE や食道腺癌では COX-2 の発現が増強していることが知られていましたが、COX-2 の発現が、BE では 75%、軽度異形成では 83%、高度異形成と腺癌では 100% と、順に高くなることが報告されたことから<sup>5)</sup>、COX-2 と食道腺癌の関係が強く示唆されるようになりました。

私たちは Fisher 344 ラットに胃全摘術を行って十二指腸食道逆流モデル (duodeno-esophageal reflux; DER, 図1A) を作成し、CLX の効果を検討しました<sup>6)</sup>。術後 1 週目から CLX を投与し 40 週後に屠殺を行いコントロール群と比較しました。食道腺癌はコントロール群では 47% に見られたのに対して、CLX 群には発生が見られませんでした ( $p < 0.05$ )。また、円柱上皮化生の頻度はコントロール群が 89% に対して、CLX 群は 25% と有意に抑制されており ( $p < 0.005$ )。さらに、CLX では、食道炎の程度は軽く、扁平上皮の再生肥厚、基底細胞過形成などの病変も抑制されておりました。コントロール群では COX-2 mRNA、PGE<sub>2</sub> とともに 10 週目をピークとして非手術群より著明に上昇していました。一方 CLX 投与群では COX-2 mRNA の発現には差はありませんでしたが、PGE<sub>2</sub> 産生や Ki-67 は CLX 群で 10 から 40 週目にかけて有意に抑制されておりました ( $p < 0.05$ )。

以上の結果から、CLX が GERD から始まる炎症、過形成、円柱上皮化生、異形成を経て腺癌に至る過程自体を抑制することにより、これらすべての食道病変の発生を抑制もしくは遅延させたものと考えられました。また特に炎症が最も強い 10 週目頃に COX-2 mRNA の発現や、PGE<sub>2</sub> の産生が高くなりましたが、CLX は PGE<sub>2</sub> 産生を強力に抑制することにより炎症や細胞増殖を抑えることが示唆されました。

## 胃癌

次に私たちは、胃発癌モデルを用いて COX-2 の

A, Duodeno-esophageal reflux (DER) B, Duodenogastric reflux (DGR)

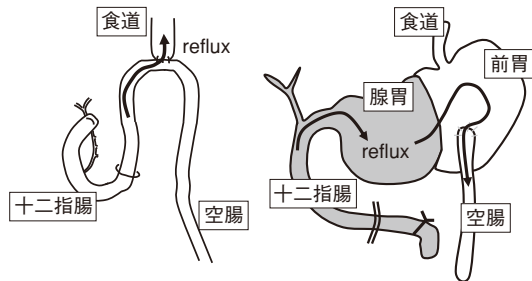


図1 ラット十二指腸液逆流による食道・胃発癌モデル  
図1Aは胃全摘術後食道空腸吻合を作製する食道腺癌発生モデル、図1Bは前胃空腸吻合を作製する胃発癌モデル。いずれのモデルにおいても発癌剤は使用されていない。

関与および優先的 COX-2 阻害薬である meloxicam (MLX) の抑制効果を調べる実験を行いました<sup>7)</sup>。

F344 ラットに十二指腸胃逆流 (duodenogastric reflux; DGR, 図1B) 手術を行い、MLX 投与群とコントロール群に分けて、術後 20 週から 60 週まで 10 週ごとに犠牲死をさせて経時的に検討しました。DGR により経時的に胃幽門腺領域では粘膜下過形成腺管 (GCP)、腺腫 (ADM)、腺癌 (ADC) の発生が認められます。コントロール群では、GCP は 20 週より見られ、60 週では 100% (21/21) に認められました。ADM は 40 週より発生し、60 週では 62% に認め、ADC は 50 週より発生し、60 週では 33% の発癌率でした。しかし、MLX 群では 30 週より GCP の発生が抑制され ( $p < 0.05$ )、ADM と ADC の発生は見られず、ADM は 50 週で、ADC は 60 週で有意な抑制効果が見られました ( $p < 0.01$ )。BrdU LI は、MLX 群で 20 週から 60 週まで有意に低値を示しました ( $p < 0.005$ )。COX-2 mRNA の発現は、炎症や細胞浸潤の強い初期相の 20 週で最も高く、経時的に減少しましたが、正常ラットよりは有意に高い発現を示しました ( $p < 0.005$ )。それに伴い、PGE<sub>2</sub> 産生レベルも有意に亢進していましたが、MLX 群では、コントロール群に比較して 20 週から 60 週まで有意に抑制されておりました ( $p < 0.01$ )。

以上の結果より、胃発癌モデルにおいても、炎症から発癌に至るまでの早期の段階で COX-2 の発現が増強し、早期から MLX を投与することにより炎症



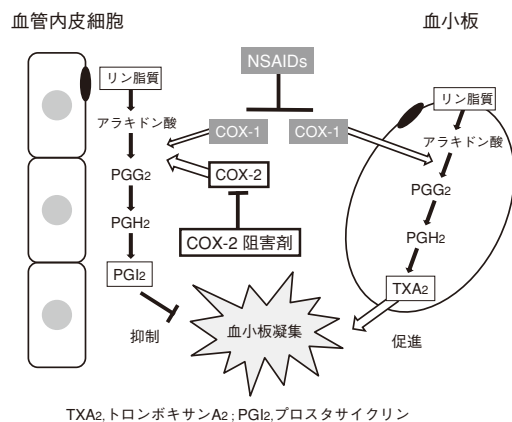


図3 血管内皮細胞と血小板におけるシクロオキシゲナーゼの働きと NSAIDs と選択的 COX-2 阻害薬の影響  
血小板では COX-1 のみが発現し、血管内皮細胞では COX-1/2 の両者が発現しているものの COX-2 の方の調節が強いと考えられている。

的 COX-2 阻害薬が作用すると、血小板凝集を促進する TXA<sub>2</sub> の合成は抑制せず、血小板凝集を抑制する PGI<sub>2</sub> の合成を抑制してしまうため、これらのプロスタノイドのバランスが崩れて、凝固亢進に傾くことにより CVE の増加に結びつくと考えられています。また COX-2 阻害により、強力な血管拡張作用を有する PGI<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub> の産生が抑制されることや、腎臓での Na、水分の再吸収が促進されることにより、血圧上昇が引き起こされることも CVE 増加の原因として考えられています。

このように COX-2 選択性の高さと CVE との関係が注目されましたが、その後他の NSAIDs の中にも同様に CVE リスクの高いものが報告されるようになりました。また逆に lumiracoxib と ibuprofen で CVE による死亡率に差がないことや、etoricoxib と diclofenac で CVE の発生頻度に差がないことが報告されるようになり、話は複雑になってきています。一般的に、COX-1 の阻害により潰瘍、出血などの消化管障害 (gastrointestinal event, GIE) のリスクが高くなり、COX-2 の阻害により CVE のリスクが高くなるので、それぞれの患者にとってのメリット/デメリットを考慮して薬剤を選択する姿勢が必要であるといわれています。しかしここで注意しなければならないことがあります。それは、選択的

COX-2 阻害薬はもちろん NSAIDs も、臨床的に消炎鎮痛薬としての効果を発揮するだけの量が投与される以上、COX-2 を十分阻害していることです。すなわち COX-1 選択性が高い薬剤 (図2で COX-1/2 比が 0 以上のもの) であれば、GIE のリスクのみに注意を払えばよいというわけではなく、CVE のリスクも念頭に置かなければならないということになります<sup>9)</sup>。

## 5. おわりに

選択的 COX-2 阻害薬は期待通りに、GIE を低減した消炎鎮痛薬として成果を示しましたが、CVE の増加という新たな副作用も無視できなくなってきています。しかし、CLX や MLX などは本稿で述べた癌以外にも、さまざまな癌の増殖を抑制することが報告されており、化学予防薬として今後の進展も期待されると考えています。

## 文献

- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, *et al.*: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 342:1946-1952, 2000.
- Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM, *et al.*: A randomized, double blinded, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 50:857-860, 2002.
- Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, *et al.*: Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 13: 2313-2316, 1992.
- Miwa K, Segawa M, Takano Y, *et al.*: Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Br J Cancer*. 70:185-189, 1994.
- Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, *et al.*: Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 96:990-996, 2001.
- Oyama K, Fujimura T, Ninomiya I, *et al.*: A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats. *Carcinogenesis*, 26:565-570, 2005.
- Oba M, Miwa K, Fujimura T, *et al.*: Chemoprevention of glandular stomach carcinogenesis through duodenogastric reflux in rats by a COX-2 inhibitor. *Int J Cancer* 123: 1491-1498, 2008.
- FitzGerald GA.: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351(17):1709-1711, 2004.
- Warner TD, Mitchell JA.: COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 371:270-273, 2008.
- Warner TD, Mitchell JA.: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 18:790-804, 2004.